


**ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»**

Направление «Медицина»

Кафедра психиатрии и наркологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

 д.м.н., проф. Петрова Н. Н.

(подпись)

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**НА ТЕМУ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ  
БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА**

Выполнила студентка 602 группы

Мехова Серафима Алексеевна

Научный руководитель

д.м.н, проф. Петрова Наталия Николаевна

Санкт-Петербург

2017

# Оглавление

Список сокращений.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность проблемы.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	6
1.2 Патогенез.....	8
1.3 Диагностика.....	15
1.4 Скрининг.....	21
1.5 Дифференциальная диагностика БАР II.....	24
1.6 Последствия неверного диагноза.....	29
Глава 2. Материалы и методы.....	31
2.1. Материалы исследования.....	31
2.2. Методы исследования:.....	34
Глава 3. Результаты исследования.....	42
3.1. Клиническая характеристика групп.....	42
Атипичная симптоматика.....	42
3.2. Оценка преморбидного типа личности.....	44
3.3. Клинико-шкальная характеристика больных с аффективным расстройством.....	45
3.4. Характеристика психотропной терапии.....	52
3.5. Сравнение шкал HCL-32 и ИБ.....	54
3.5.1. Чувствительность и специфичность HCL-32 и ИБ.....	55
Обсуждение результатов.....	56
Выводы.....	57
Практические рекомендации.....	58
Список литературы.....	59

## **Список сокращений**

БАР – биполярное аффективное расстройство

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

БАК – биохимический анализ крови

СРБ – С-реактивный белок

СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ИБ – индекс биполярности

MADRS – шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

HCL-32 – Hypomania Checklist – шкала для выявления гипомании

PSP – шкала социального и повседневного функционирования

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность проблемы

Биполярное аффективное расстройство является хроническим рецидивирующим заболеванием из категории психических расстройств аффективной сферы. БАР характеризуется чередованием маниакальных (гипоманиакальных), депрессивных и смешанных эпизодов, симптоматика которых, как правило, полностью редуцируется в периоды ремиссий. (Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., 2013). По данным ВОЗ этим видом психического расстройства страдают 60 миллионов человек по всему миру, и оно сопряжено с высоким суицидальным риском в течение жизни: 36,3% для БАР I и 32,4% для БАР II (Novick et al, 2010).

Установлено, что у 35–69 % больных БАР ошибочно диагностируется РДР (Мосолов С.Н. и соавт. 2014, Abhari et al 2013, Hirschfeld et al 2003). БАР II представляет наибольшую сложность для диагностики, в силу того, что эпизоды гипомании (в отличие от мании, характерной для БАР I) зачастую трактуются пациентами как норма, и они обращаются за помощью только в состоянии депрессии. Другая причина заключается в значительной частоте коморбидных психических расстройств и осложнений, среди которых необходимо отметить нарушения тревожного круга, злоупотребление психоактивными веществами (алкоголь, психостимуляторы, снотворные), синдром гиперактивности с дефицитом внимания, расстройства личности (пограничное и антисоциальное), шизоаффективное расстройство. (Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н., 2015).

Наиболее часто пациентам с БАР на начальном этапе заболевания ставят диагноз депрессии (60%), тревожных расстройств (26%), шизофрении (18%), личностных нарушений (17%), зависимостей от психоактивных веществ (14%) и шизоаффективных расстройств (11%) (G. Perugi, 2010).

Ошибочная диагностика или задержка выявления БАР серьезно ухудшает прогноз заболевания, приводит к утяжелению его течения и присоединению коморбидных расстройств. Более того, фармакологическая и психосоциальная терапия БАР может быть менее эффективной у больных, перенесших несколько не леченных или неправильно пролеченных эпизодов (Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н., 2015).

В настоящее время совершенствование критериев дифференциальной диагностики БАР и РДР является актуальным для повышения эффективности фармакологической терапии, улучшения прогноза аффективных расстройств, снижения риска суицида и повышения качества жизни пациентов.

**Цель:** Оптимизация дифференциальной диагностики БАР II и РДР

**Задачи исследования:**

1. Оценить соответствие диагнозов пациентов в реальной клинической практике критериям диагностики аффективных расстройств
2. Уточнить особенности клинической картины БАР II и РДР
3. Изучить личностно-психологические характеристики больных с БАР II и РДР
4. Изучить особенности терапии больных с биполярным и монополярным расстройством

# Глава 1. Обзор литературы

## 1.1. Аффективные расстройства

Настроение можно определить как относительно слабо выраженное состояние, захватывающее в течении некоторого времени всю личность, стабильный эмоциональный тон, который влияет на поведение человека и окрашивает его мировосприятие [52]. Расстройства настроения, иногда называемые «аффективными расстройствами», представляют собой важную категорию психических расстройств.

В психиатрии для описания настроения используется множество терминов, таких как депрессия, грусть, эмоциональная пустота, меланхолия, ангедония, беспокойство, раздражительность, восторг, эйфория, мания и многие другие. Некоторые из них могут наблюдаться клиницистом (например, видимая печаль), в то время как о других может сообщить только сам пациент (например, безнадежность).

Настроение может быть лабильным, неустойчивым или с резкими перепадами из одной крайности в другую (например, громко смеясь в один момент, а через минуту слезливый и печальный). Также среди симптомов и признаков аффективных расстройств важно отметить изменение в активности, апатию, нарушение когнитивных функций (память, способность концентрировать внимание, и т.д.), речи и вегетативных функций (например, снижение продолжительности и глубины сна, изменение аппетита, сексуальной активности, потеря веса). Подобные изменения почти всегда приводят к нарушению межличностного, социального и профессионального функционирования. Доказано, что пациентам с более высоким уровнем депрессии свойственна более низкая посещаемость труда ( $p < 0,01$ ), более низкое качество работы ( $p < 0,01$ ) и снижение удовлетворенности работой ( $p < 0,001$ ) [47].

Пациентам, испытывающим только депрессивные эпизоды, ставится диагноз рекуррентная депрессия (униполярная депрессия), при наличии маниакальной или гипоманиакальной симптоматики рассматривается диагноз биполярного аффективного расстройства. Кроме РДР и БАР существуют еще две категории расстройств настроения - циклотимия и дистимия. Циклотимия и дистимия являются менее тяжелыми формами БАР и РДР, соответственно.

По мнению психиатров, РДР и БАР являются двумя отдельными расстройствами, однако у многих пациентов, с диагнозом РДР, при тщательном обследовании в анамнезе выявляются эпизоды маниакального или гипоманиакального поведения, которое оставалось незамеченным до этого[3, 26, 58]. Многие психиатры отмечают существенную преемственность между РДР и БАР, это привело к широкому обсуждению расстройств биполярного спектра, который включает в себя БАР I, БАР II и РДР.

## 1.2 Патогенез

### Биологические факторы

В патогенезе РДР и БАР существует много общих путей. Во многих исследованиях сообщалось о биологических аномалиях у пациентов с расстройствами настроения. До недавнего времени моноаминовая гипотеза была основной в этиологии данных заболеваний. Прогрессивный сдвиг в понимании патогенеза аффективных расстройств произошел когда ученые отошли от изучения нарушений одиночных нейромедиаторных систем и обратили свой взор в сторону нейроповеденческих систем, нейронных схем и более сложных механизмов нейрорегуляции [19]. Таким образом, моноаминергические системы теперь рассматриваются как более широкие, нейромодуляторные системы, и нарушения, скорее всего, будут вторичными или эпифеноменальными эффектами, поскольку они прямо или причинно связаны с этиологией и патогенезом.

**Биогенные амины.** Из биогенных аминов наиболее важное значение в патогенезе аффективных расстройств имеют норадреналин, серотонин и дофамин.

**НОРАДРЕНАЛИН.** Еще в 1959 году было отмечено, что уровень мозгового норадреналина может влиять на депрессию [12]. Корреляция, предложенная фундаментальными научными исследованиями между понижающей регуляцией или сниженной чувствительностью  $\beta$ -адренорецепторов и клинический ответ на антидепрессанты, вероятно, является самым убедительным доказательством непосредственной роли норадренергической системы в патогенезе депрессии. По другим данным при депрессии происходит активация пресинаптических  $\beta_2$ -рецепторов, что приводит к уменьшению количества выделяемого норадреналина. Пресинаптические  $\beta_2$ -рецепторы также расположены на серотонинергических нейронах и регулируют количество выделяемого серотонина [52]. Также имеются данные о некоторую роль  $\alpha$ -



адренорецепторной системы в развитии негативной симптоматики и когнитивных нарушений у больных с депрессией [36].

**СЕРОТОНИН.** В связи с приходом на фармацевтический рынок селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), их огромным клиническим эффектом, серотонин стал тем нейромедиатором, который наиболее часто ассоциируется с депрессией. Истощение серотонина также может привести к усилению суицидальных тенденций [28].

**ДОФАМИН.** Хотя роль норадреналина и серотонина в патогенезе депрессии является главенствующей по мнению исследователей, существуют неоспоримые доказательства влияния дофаминергической системы на развитие заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что активность дофамина может снижаться при депрессии и мании. Две последние теории о дофамине и депрессии состоят в том, что в состоянии депрессии может наблюдаться дисфункция дофамина в мезолимбической зоне, а также снижение активности D1-рецепторов [59]. Кроме того, существуют данные о том, что нарушения в дофаминергической системе регуляции приводят к уменьшению содержания серотонина, что в свою очередь усугубляет депрессивную симптоматику. Степень дофаминергической дисфункции положительно коррелирует с нарушением серотонинергической системы [31].

Несмотря на обширные исследования, современные теории моноаминергических дисфункций и гиперсекреции кортизола не дают достаточных объяснений природы депрессии. Рациональные методы лечения, направленные на причинные факторы депрессии, пока недоступны. При наличии в настоящее время антидепрессантов, которые в основном нацелены на серотонин, менее двух третей пациентов с депрессией достигают ремиссии. В настоящее время есть свидетельства того, что воспалительные и нейродегенеративные процессы играют важную

роль в патогенезе депрессии и что усиленная нейродегенерация может, по крайней мере частично, быть вызвана воспалительными процессами [34]. Таким образом в настоящее время помимо классической моноаминергической гипотезы развития депрессии появились, по крайней мере, две основные гипотезы, одна из которых основана на дисфункции в иммунновоспалительных системах (гипотеза цитокинов), а другая на нейрональной пластичности (нейротрофная гипотеза).

**Гипотеза цитокинов** предполагает, что различные стрессоры окружающей среды, а также хронические воспалительные состояния могут вызывать депрессию [53]. Действительно, системные инфекции, рак или аутоиммунные заболевания, а также стрессогенные жизненные события сопровождаются активацией иммунной системы, что является частью адекватного ответа организма, направленного на борьбу с неблагоприятным воздействием. Однако, когда активация иммунной системы пролонгируется, например, из-за сохраняющегося воспалительного заболевания, цитокины и другие иммунные агенты могут достигать головной мозг и влиять на различные системы, которые играют роль в повышении уязвимости к депрессивным расстройствам [18].

**Нейротрофная гипотеза** была выдвинута на основании ряда клинических и доклинических исследований, свидетельствующих о том, что за пределами нейромедиаторных изменений депрессия может быть связана со структурными аномалиями в различных областях головного мозга, а также с дефектами в межклеточном взаимодействии [22]. Так, в исследовании 2014 года, проведенного британскими учеными, было выявлено снижение объема серого вещества мозга в лимбической системе и префронтальной коре у пациентов с РДР [62].

## Психологические факторы

### **Стресс и окружение**

Многолетние клинические наблюдения говорят о том, что первым эпизодам расстройств настроения чаще всего предшествуют негативные стрессовые жизненные события или длительный хронический стресс. Эта связь была выявлена у пациентов, страдающих тяжелым депрессивным расстройством и биполярным расстройством I типа [45]. Одна из теорий, предложенная для объяснения этого наблюдения, заключается в том, что стресс, сопровождающий первый эпизод, долговременные изменения в биологии мозга. Эти изменения могут влиять на функциональные состояния различных нейромедиаторов и межклеточных сигнальных систем [10]. Как результат, у человека присутствует высокий риск последующих эпизодов расстройства настроения, даже без внешнего стрессора. Некоторые клиницисты считают, что жизненные события играют основную роль в развитии депрессии; другие полагают, что жизненные события имеют лишь ограниченную роль в её возникновении [16]. Наибольшую значимость имеют следующие факторы: потеря родителей, потеря супруга, безработица или лишение работы [11, 25].

### **Личностные факторы**

На сегодняшний день считается, что никакая индивидуальная черта характера или тип личности однозначно не предрасполагают человека к развитию аффективных расстройств, не смотря на то, что ранее меланхолический тип личности (по Телленбаху) наиболее свойственен пациентам с депрессией [21]. Но определенные расстройства личности - такие как обсессивно-компульсивное, истерическое или пограничное расстройства могут быть большим фактором риска депрессии, чем асоциальное или параноидное расстройством личности [60]. Недавние стрессовые события являются самыми сильными предикторами начала

депрессивного эпизода. Исследования продемонстрировали, что стрессоры, которые отрицательно влияют на самооценку, более вероятно, вызовут депрессию. Более того, что может показаться относительно незначительным стрессом для посторонних, может быть разрушительным для пациента из-за особых особенностей, присущих этому событию [55].

### **Психодинамическое понимание депрессии и мании**

Психодинамическое понимание депрессии, определенное Зигмундом Фрейдом и расширенное Карлом Абрахамом, известно как классический взгляд на депрессию. Эта теория включает в себя четыре ключевых момента: (1) нарушения в младенчестве отношений с матерью в оральной фазе развития (первые 10-18 месяцев жизни) предрасполагают к последующей уязвимости к депрессии; (2) депрессия может развиваться как следствие реальной или воображаемой утраты; (3) интроекция покинутых объектов является защитным механизмом, призванным справиться с горем, вызванным утратой объекта; и (4), из-за того, что потерянный объект воспринимается со смесью любви и ненависти, чувство гнева направлено внутрь себя [49].

Большинство теорий мании рассматривает маниакальные эпизоды как защиту от основной депрессии. Например, Абрахам считал, что маниакальные эпизоды могут отражать неспособность мириться с трагедией развития, такой как потеря родителя. Маниакальное состояние может также быть результатом тиранического супер-Эго, производящего невыносимую самокритику, которая затем заменяется эйфорическое самоудовлетворение. Мелани Кляйн также рассматривал манию как защитную реакцию на депрессию, используя маниакальную защиту, такую как всемогущество, в котором человек развивает иллюзии величия [52].

## **Когнитивная теория**

Согласно когнитивной теории, депрессия является результатом специфических когнитивных искажений, присущих лицам, предрасположенным к депрессии. Эти искажения называются депрессогенными схемами и представляют собой когнитивные шаблоны, которые заставляют человека воспринимать события согласно усвоенному ранее опыту [8]. Понятие о когнитивной триаде ввел Аарон Бек, которая состоит из

- 1) представлений о себе – негативный самообман, человек воспринимает себя дефектным, обездоленным, ущербным;
- 2) об окружающей среде – тенденция воспринимать мир как враждебный и требовательный;
- 3) о будущем - ожидание страдания и неудачи.

Терапия, предложенная Бекком направлена на изменение этих неадекватных представлений. Когнитивная модель позволяет объяснить в том числе и физические симптомы депрессии. Апатия и упадок сил могут быть результатом убежденности пациента в бесплодности своих начинаний. Пессимистический взгляд на будущее может приводить к развитию психомоторной заторможенности [37].

## **Выученная беспомощность**

Теория выученной беспомощности (*learned helplessness*) связывает депрессивные явления с пережитым опытом неконтролируемого события; впоследствии индивид не предпринимает попыток к улучшению своего состояния (не пытается избежать негативных стимулов или получить позитивные), хотя имеет такую возможность. Например, когда собаки в

лаборатории подвергались ударам электрического тока, которых они не могли избежать, собаки показали поведение, которое отличало их от собак, не подвергшимся таким неконтролируемым событиям. Собаки из первой группы не пересекали барьер, чтобы остановить поток электрического тока, когда они попадают в новую обучающую ситуацию, они оставались пассивными и не двигались [48]. Согласно теории выученной беспомощности, собаки заучили, что результаты не зависят от их действий, что приводит как к когнитивному мотивационному дефициту (т.е. они не будут пытаться избежать ударов тока), так и к эмоциональному дефициту (на что указывает снижение реакции на удары током). Селигман и Майер сделали вывод о том, что беспомощность вызывают не сами по себе неприятные события, а опыт неконтролируемости этих событий. Живое существо становится беспомощным, если оно привыкает к тому, что от его активных действий ничего не зависит, неприятности происходят сами по себе и на их возникновение влиять никак нельзя [30, 41]. Бихевиористы, которые поддерживают теорию, подчеркивают, что улучшение состояния больных депрессией зависит от способности пациент чувствовать контроль над событиями своей жизни [15].

### **1.3 Диагностика**

Диагностика БАР II чрезвычайно сложна. Одной из причин, затрудняющих выявление БАР II, является расширение и видоизменение в последние годы диагностических границ биполярного расстройства. Другая причина состоит в том, что пациенты не всегда вовремя обращаются к врачу, а первоначальное повышение настроения или раздражительность не воспринимается пациентами и их родными как патологический симптом. Еще одна причина заключена в высокой степени коморбидных психических расстройств и осложнений, среди которых необходимо отметить нарушения тревожного круга, злоупотребление фармакологически активными веществами (алкоголь, психостимуляторы, снотворные), синдром гиперактивности с дефицитом внимания, расстройства личности (пограничное и антисоциальное), шизоаффективное расстройство.

В отличие от МКБ-10, в которой БАР определяется единой рубрикой F31, в DSM-V закреплена дифференцировка на БАР I типа и БАР II типа. В МКБ-10 БАР II лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F31.8) наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами, и для него не указываются даже диагностические критерии [6].

#### **Диагностические критерии БАР II по DSM-V**

Для диагностики БАР II необходимо выполнение следующих критериев текущего (или в анамнезе) эпизода гипомании и текущего (или в анамнезе) депрессивного эпизода:

##### Гипоманиакальный эпизод

- A. Отчетливый период аномально и постоянно повышенного, экспансивного или раздражительного настроения и аномально и постоянно увеличение активности или энергии,

продолжительностью не менее 4 дней подряд, большую часть дня;

В. В период изменения настроения и увеличения энергии и активности присутствуют три (или более) из следующих симптомов (четыре, если настроение раздражительное), и представляют собой заметное изменение в поведении:

1. Завышенная самооценка или грандиозность;
2. Снижение потребности во сне (например, пациент чувствует себя отдохнувшим после всего лишь 3 часов сна);
3. Пациент более говорливый, чем обычно;
4. Полет идей или субъективное ощущение, что мысли мчатся;
5. Отвлекаемость (то есть мысли легко перескакивали с одного на другое), со слов пациента или при обследовании;
6. Увеличение целенаправленной деятельности (социальной, сексуальной, в работе или учебе) или психомоторное возбуждение;
7. Чрезмерное участие в деятельности, которая связана с риском и потенциально опасна или болезненна (например, неограниченные покупки, сексуальная неосмотрительность или неразумные инвестиции).

С. Эпизод связан с изменением в функционировании, которое нехарактерно пациента, вне аффективной симптоматики;

Д. Нарушение настроения и изменение в функционировании заметны окружающим;

Е. Эпизод не является достаточно серьезным, чтобы вызвать заметное ухудшение в социальном или профессиональном



функционировании, и пациент не нуждается в госпитализации. Если присутствуют психотические симптомы, эпизод, по определению, маниакальный;

Г. Эпизод не вызван применением психоактивных веществ (лекарственных или наркотических средств);

### Большой депрессивный эпизод

А. Наличие пяти (или более) из следующих симптомов в течение 2-недельного периода и представляют собой изменения по сравнению с предыдущим функционированием; по крайней мере один из симптомов — это либо (1) подавленное настроение, либо (2) потеря интереса или способности получать удовольствие. (Не следует включать симптомы, которые явно связаны с состоянием здоровья):

1. Подавленное настроение большую часть дня, почти каждый день, со слов пациента или наблюдаемое другими (например, пациент выглядит слезливым), у детей и подростков может быть раздражительное настроение;
2. Пониженный интерес или способность получать удовольствие во всех или почти во всех сферах деятельности почти каждый день (слов пациента или окружающих);
3. Значительная потеря веса при отсутствии объективных на то причин или прибавки веса (изменение более чем 5% массы тела за 1 месяц), или снижение или увеличение аппетита в течении почти каждого дня;

4. Бессонница или гиперсомния почти каждый день;
  5. Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (наблюдаемые другими);
  6. Усталость или снижение энергии почти каждый день;
  7. Чувства никчемности или чрезмерной, или неадекватной вины (могут быть бредовыми) почти каждый день (не только сниженная самооценка или чувство вины за то, что он болен);
  8. Снижение способности мыслить или концентрироваться, или нерешительность, почти каждый день;
  9. Повторяющиеся мысли о смерти (не только страх перед смертью), повторяющиеся суицидальные мысли без конкретных планов, попытка самоубийства или конкретный план совершения самоубийства;
- В. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс или нарушения в социальной, профессиональной, или других важных областях функционирования.
- С. Эпизод не обусловлен физиологическими эффектами какого-либо психоактивного вещества

Критерии А-С, приведенные выше, представляют собой серьезный депрессивный эпизод. Должны быть четко дифференцированы ситуационные депрессии, вызванные значительными событиями (такими как утрата близкого человека, финансовый крах, убытки от естественного бедствия, серьезное заболевание или инвалидность).

Биполярное расстройство II типа требует соблюдения следующих критериев:

- А. Наличие текущего (или в анамнезе) одного или более развернутых депрессивных эпизодов;
- В. Наличие текущего (или в анамнезе) хотя бы одного гипоманиакального эпизода;
- С. Никогда не наблюдались маниакальные эпизоды;
- Д. Аффективная симптоматика критерия А и В не удовлетворяет критериев шизоаффективного расстройства, шизофрении, шизофрениформного расстройства, бредового расстройства или психотического расстройства недифференцированного;
- Е. Симптомы вызывают клинически значимый дистресс или нарушения социальной, трудовой адаптации или других важных областей деятельности.

БАР II характеризуется эпизодами гипомании и развернутой депрессии. При использовании современных дефиниций (DSM-V) распространенность БАР II выше по сравнению с БАР I. В то же время БАР II часто остается нераспознанным, прежде всего, по причине сложности выявления гипоманиакальных состояний [17].

Диагностические критерии БАР II определяют тяжесть, частоту и продолжительность гипоманиакальных эпизодов. Критерии установлены с целью снижения гипердиагностики гипоманиакальных эпизодов и ошибочного диагностирования БАР II у пациентов, на самом деле страдающих РДР. В клинике психиатры могут неверно расценить состояние как гипоманию вместо эутимии у пациента, который хронически подавлен в течение многих месяцев или лет [54].

## **Атипичная симптоматика**

Клинические данные показывают, что у пациентов с атипичными депрессиями имеются определенные, предсказуемые характеристики: гиперсомния и гиперфагия. Эти симптомы иногда обозначают как инвертированные вегетативные симптомы, а сам паттерн называют истероидной дисфорией [57]. Также существуют клинические примеры повышения либидо у пациентов с депрессивной фазой БАР II, что тоже не типично, и обычно наблюдается его снижение [35]. При сравнении характеристик пациентов с тяжелым депрессивным расстройством с атипичными и с типичными признаками, у пациентов из первой группы обнаруживается более ранний возраст начала; более выраженное психомоторное торможение; и чаще наблюдались сопутствующие диагнозы панического расстройства, злоупотребления психоактивными веществами или зависимости, и соматоформного расстройства. Высокая частота и тяжесть тревожной симптоматики у пациентов с атипичными признаками депрессии иногда позволяет ошибочно классифицировать имеющееся заболевание как тревожное расстройство, а не аффективное расстройство. Среди наиболее частых атипичных симптомов выделяют следующие: 1) реактивность настроения; 2) инвертированные вегетативные симптомы (гиперфагия, гиперсомния), включая «свинцовый паралич»; 3) чувствительность к неприятию [1].

Была обнаружена связь между аффективными расстройствами и ожирением, наиболее значимая для БАР. В некоторых исследованиях более половины пациентов с БАР страдали избыточным весом или ожирением [39], а также около 40% пациентов с БАР, никогда не получавших терапию соответствовали критериям избыточной массы тела или ожирения, что значительно отличается от других психических заболеваний [33]. Некоторые ученые полагают, что атипичная депрессия — это своеобразный мост от униполярной депрессии к биполярной, однако, она не может быть

абсолютным маркером БАР II. Но наличие атипичной симптоматики призывает клиницистов использовать всесторонние инструменты скрининга, чтобы исключить БАР. Нахождение атипичных симптомов может помочь в ранней диагностике и предотвратить длительное страдание пациентов с биполярным расстройством, не получающих должного лечения из-за того, что они изначально неправильно диагностируются [57].

## 1.4 Скрининг

В большинстве случаев диагноз БАР II ставится не сразу и требует тщательного наблюдения и оценки состояния в течение долгого времени. Литературные данные также показывают, что биполярное расстройство весьма распространено и часто пропускается в первичной медико-санитарной помощи [61]. Кроме того, депрессивные симптомы и эпизоды чаще преобладают в течении биполярных расстройств; это приводит к тому, что значительная часть больных с БАР II неправильно диагностируется как РДР [26].

Использование инструментов скрининга, заполняемых самим пациентом, являются экономически эффективным методом, и может помочь в своевременном распознавании БАР II. За последние несколько лет были разработаны четыре опросника для скрининга расстройств биполярного спектра, а именно опросник расстройств настроения (MDQ) (Hirschfeld et al., 2000), диагностической шкалы биполярного спектра (BSDS) (Ghaemi et al., 2005), опросник гипомании (HCL-32) (Angst et al., 2005) и опросник колебаний настроения (MSQ / MSS) (Parker et al., 2008; Parker et al., 2006). Эти инструменты скрининга легко доступны для клинического использования [14].

Опросник расстройств настроения (MDQ) для выявления (гипо)мании в течение жизни состоит из 13 вопросов на да/нет, отражающими критерии DSM-IV. За этими вопросами следует один вопрос, выявляющий, наблюдались ли эти симптомы за один и тот же период. В последнем вопросе оценивается уровень нарушения, вызванного симптомами. Разработчики MDQ рекомендовали считать балл больше 7 подтверждением наличия биполярного расстройства [27].

Диагностическая шкала биполярного спектра (BSDS) состоит из двух частей. Первая часть - это параграф, содержащий 19 утверждений, описывающих несколько проявлений биполярного расстройства. Каждый положительный ответ считается как 1 балл. Вторая часть BSDS представляет собой один вопрос с несколькими вариантами ответов, в котором испытуемого спрашивают, насколько хорошо утверждение описывает их поведение (очень хорошо или почти идеально - 6 баллов, достаточно хорошо - 4 балла, в некоторой степени, но не в большинстве аспектов - 2 балла; не совсем - 0 баллов). В первоначальном исследовании результат в 13 баллов давал лучший баланс чувствительности / специфичности [44].

В HCL-32 после краткого введения испытуемому предлагают подумать о периоде, когда он / она находился в «приподнятом» состоянии, и ответить на 32 вопросов на да/нет об их настроении и поведении в течение этого периода. Каждый ответ «да» оценивается 1 балл, в первоначальном исследовании авторы предложили оценку 14, как подтверждающую биполярность [7].

Несмотря на то, что ряд влиятельных изданий рекомендуют проведение рутинного скрининга, были высказаны опасения относительно правильности и применимости этих инструментов скрининга [64].

В канадском руководстве по диагностике и лечению пациентов с биполярным расстройством (CANMAT) описан алгоритм скрининга [61]:

### **Кого скринировать?**

- пациентов с депрессивными симптомами на наличие гипоманий или маний в анамнезе
- попытаться выявить аффективное расстройство у больных с необъяснимым расплывчатыми или атипичной вегетативной симптоматикой (напр. гиперсомния и гиперфагия, реактивность настроения)

### **Как скринировать?**

- Выслушать активные жалобы пациента
- Задать открытые и «не наводящие» общие вопросы об общей симптоматике депрессии и мании
- Задать вопросы о специфических симптомах депрессии и мании, включая выяснение их продолжительности в течение текущего эпизода, как долго они продолжались в течение прошлого эпизода (если он был), вызывали ли они проблемы во взаимоотношениях дома и на работе
- Всегда спрашивать о суицидальных мыслях
- Спрашивать о психотической симптоматике
- Попросить пациента заполнить самоопросник
- Узнать о наличии признаков БАР от родственников
- Получите объективные сведения от членов семьи или друзей о наличии у пациента эпизодов гипомании или мании в прошлом
- При наличии неуверенности в диагнозе, провести проспективную оценку настроения и оценить, соответствует ли результат уровню мании или гипомании

## **Исключите альтернативные диагнозы**

- Соматическое заболевание, которое может вызывать похожие симптомы
- Злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами
- Лекарственные препараты, которые могут вызывать подобные симптомы

## **1.5 Дифференциальная диагностика БАР II**

Биполярное расстройство достаточно сложно диагностируется. Некоторые пациенты болеют по 10 или более лет, прежде чем им установят правильный диагноз. В последнее время было введен термин длительная недиагностированное биполярное расстройство (DUBP) учеными из Китая [38]. Данное исследование изучило частоту рецидивов у биполярных пациентов и влияния на нее задержки диагностирования. Результаты показали, что среднее время длительно недиагностированное биполярное расстройство составляло 40,52 месяца. В общей сложности 779 пациентам (19,995%) диагноз был поставлен спустя срок более 5 лет, и 1931 пациентом (49,564%) спустя более 2 лет. Был сделан вывод, что длительное недиагностированное биполярное расстройство может привести к частым рецидивам у биполярных пациентов. Факторы, связанные с длительным DUBP, включают старческий возраст, ранний возраст начала, первый эпизод депрессивный и семейную историю психических заболеваний.

В зависимости от клинической картины проводят с различными заболеваниями [4]:



- при наличии психотических симптомов – с шизофренией, шизоаффективным расстройством и другими психотическими расстройствами,
- при депрессивном эпизоде – с рекуррентной депрессией,
- при наличии симптомов коморбидных психических расстройств – с тревожными, личностными расстройствами и расстройствами зависимости,
- при развитии заболевания в детском и подростковом возрасте – с синдромом дефицита внимания и гиперактивности,
- при развитии заболевания в позднем возрасте с деменциями, с аффективными расстройствами, связанными с органическими заболеваниями головного мозга,
- при субсиндромальных формах с циклотимией и дистимией,
- при наличии злоупотребления алкоголем и ПАВ – с проявлениями интоксикации.

### **Дифференциальная диагностика с РДР**

Диагностика БАР II сопряжена с рядом трудностей, в отличие от БАР I, при котором выявить симптомы мании не составляют особого труда, и дифференцировать приходится не с РДР, а с шизофренией и шизоаффективным расстройством.

Большая важность в дифференциальной диагностике БАР II состоит в оценке гипоманиакального состояния. Отчасти ошибочная диагностика случается из-за превалирования «мягких» симптомов биполярности, которые характеризуют пациентов как «неклассифицируемое биполярное

расстройство» [29]. Следовательно, поиск биполярных знаков в симптомах и течении РДР возрос. Было предложено несколько клинических маркеров мягкой биполярности, включая смешанные тревожные / депрессивные симптомы, состояния, связанные с импульсивностью, такие как злоупотребление психоактивными веществами, пограничное расстройство личности, булимия и синдром дефицита внимания, признаки атипичной депрессии [33], ранний возраст начала заболевания [17], повторяющиеся депрессивные эпизоды, семейная история биполярного расстройства у родственников первой степени [9] краткие депрессивные эпизоды, мания/гипомания, вызванная приемом антидепрессантов [26] послеродовая депрессия, резистентность к лечению и специфические типы эмоционального темперамента (депрессивные, циклотимические, гипертимные, раздражительные и тревожные) [50]. Такое понятие как «биполярный спектр» прозвучало впервые в работе Даннера и соавт. в 1970, чье определение биполярности включало различные степени мании и гипомании [20]. Эта концепция включает континуум от психотической мании через другие проявления биполярного расстройства I и биполярного расстройства II до мягких субсиндромальных проявлений биполярности, т.е. мягкой или субпороговой биполярности [46].

Позже, был предложен метод, который фокусируется на том, как отличить биполярную депрессию от униполярной [23]. Ученые предположили, что следующие 10 признаков могут предсказать в будущем диагноз БАР у пациентов с депрессивными симптомами и предложили, чтобы определение расстройства биполярного спектра является потенциальным признаком биполярности:

1. семейная история БАР у родственников первой степени;
2. Лекарственно индуцированная мания или гипомания;
3. Личность изначально гипертимная;

4. Рецидивирующие большие депрессивные эпизоды;
5. Короткие депрессивные эпизоды (длительностью в среднем менее 3 месяцев);
6. Наличие атипичных симптомов депрессии (гиперсомния и гиперфагия, реактивность и переключение настроения)
7. Наличие психотических симптомов депрессии;
8. Ранний возраст начала депрессивных эпизодов (до 25 лет);
9. Послеродовая депрессия;
10. Резистентность к лечению антидепрессантами (отсутствие клинического ответа после 3х линий лечения)

По мнению некоторых ученых в этот список следует внести еще и следующие признаки [13].

11. раздражительно-лабильная депрессия («пограничная»);
12. ступор;
13. Препубертатная депрессия;
14. Большая депрессия подросткового возраста;

Ученые продемонстрировали, что предложенные критерии могут помочь отдифференцировать пациентов с биполярной депрессией от пациентов с униполярной депрессией, но они не были проверены на предмет их способности прогнозировать переход от униполярной депрессии к БАР [17].

При наличии вышеперечисленных критериев клиническое состояние включает в себя психопатологический комплекс, характеризующийся, с

одной стороны, подъемом активности, а с другой – последствиями такого подъема. В связи с этим, выделяют «светлую» (солнечную) и «темную» стороны гипомании [24]. К первой категории проявлений относят: уменьшение длительности сна, повышение активности, уверенности в себе, повышение мотивации к работе, возрастание социальной и физической активности, появление новых планов и идей, исчезновение смущения и подавленности, большую, чем обычно, разговорчивость, предельно счастливое настроение, сверхоптимизм и ускорение мышления. «Темная» же сторона гипомании включает: более опрометчивое поведение, склонность к бродяжничеству к риску, повышенный уровень трат и/или покупок, нелепое поведение в бизнесе и вкладывание средств, высокую отвлекаемость внимания, повышенное потребление кофе, сигарет, алкоголя, наркотиков, а также увеличенные сексуальную активность и интерес к сексу.

Сложности в диагностике гипомании заключаются также в отсутствие лабораторных и инструментальных методов (на данный момент) – у пациентов нормальные показатели крови, КТ, МРТ, и ЭЭГ. В диагностике помогает тщательный сбор анамнеза заболевания и анамнеза жизни, особенно семейный анамнез. Помогает в диагностике тщательный сбор анамнестических данных в отношении гипомании, а также использование скрининговых инструментов и диагностических шкал, которые были описаны ранее.

## 1.6 Последствия неверного диагноза

Имеются убедительные данные о потенциальных последствиях ошибочного диагноза пациента с биполярным расстройством, страдающего депрессивным эпизодом, как униполярной депрессией соответствующим лечением. Как правило, стандартная антидепрессивная терапия не эффективна при лечении депрессивного эпизода у пациентов с БАР II, а согласно рекомендациям по лечению БАР II следует использовать антидепрессанты только как вспомогательную терапию к тимостабилизаторам при биполярной депрессии [61]. Несколько антидепрессантов, включая пароксетин, имипрамин, сертралин, флуоксетин и бупропион, были изучены в лечении депрессии у пациентов с биполярным расстройством, дополняющих тимостабилизаторы. В целом, за исключением флуоксетина и оланзапина, дополнительное применение этих антидепрессантов в лучшем случае показало умеренную эффективность [51].

В лечении биполярного расстройства добавление в качестве адьювантной терапии (к стабилизатору настроения или антипсихотику) пароксетина, или бупропиона не оказалось более эффективными, чем плацебо, для получения устойчивого или временного восстановления [51]. В плацебо-контролируемом исследовании, которое оценивало монотерапию пароксетином или кветиапином для лечения БАР II, пароксетин в дозе 20 мг в день было не более эффективно, чем плацебо, тогда как кветиапин 300 мг в день и 600 мг в день показало свою эффективность [40]. Хотя антидепрессанты широко используются в лечении таких пациентов, эти исследования не подтверждают эффективность только антидепрессантов или в качестве дополнения к тимостабилизаторам в лечении биполярной депрессии. Может ли назначение антидепрессантов в лечение пациентов имеющих БАР II вредоносным является предметом серьезных дискуссий.

Более ранние исследования показали, что антидепрессанты могут вызвать ускорение циклов смены настроения и общую дестабилизацию пациентов с биполярным расстройством в дополнение к возможности конверсии фазы с депрессивной на маниакальную или гипоманиакальную. Более поздние исследования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), как правило, не поддерживают дестабилизацию или переход в манию [56] по крайней мере, при краткосрочном лечении.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что использование антидепрессантов из группы СИОЗС у пациентов с БАР II в целом не особенно эффективны в лечении депрессии, но они могут быть не столь опасными, как предполагалось изначально.

## **Глава 2**

### **Материалы и методы**

#### **2.1. Материалы исследования**

Исследование проводилось на базе Городской психиатрической больницы № 7 имени академика И. П. Павлова. Для проведения работы было отобрано 27 больных с уточнёнными и катamnестически подтверждёнными диагнозами биполярного аффективного расстройства и рекуррентной депрессии.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 до 50 лет
2. Текущий депрессивный эпизод
3. Диагноз РДР и БАР
4. Вне обострения хронических соматических заболеваний

Критерии исключения:

1. Наличие выраженной органической патологии головного мозга.

**Группы сравнения:**

- a. Больные РДР 13 - 10 (76,9%) женщин и 3 (23,1%) мужчин
- b. Больные БАР 14 - 10 (71,4%) женщин и 4 (28,6) мужчин

Было обследовано 27 больных с аффективными расстройствами, в том числе 7 мужчин и 10 женщин (средний возраст  $33,9 \pm 9,9$  лет). Возраст начала заболевания составил  $24,5 \pm 8,6$  лет. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1. Характеристика больных по возрасту

Характеристика	Больные РДР	Больные БАР	Значимость различий, р
Возраст, на момент госпитализации	36,3 ± 11,38	31,71 ± 8,53	0,24
Возраст начала заболевания, лет	28,15 ± 8,87	21,21 ± 7,54	0,03
Давность заболевания, лет	8,15 ± 9,34	10,5 ± 7,74	0,47

Давность заболевания в среднем составила 9,4±8,1 года. У всех испытуемых уровень образования находился не ниже 11 классов общеобразовательной школы. Распределение больных в зависимости от уровня образования представлено в таблице 2.1.2

Таблица 2.1.2. Распределение больных по уровню образования

Уровень образования	Среднее	Среднее специальное	Высшее
Больные РДР	5 (38,5%)	3 (23,0 %)	5 (38,5%)
Больные БАР II	4 (28,6%)	0	10 (71,4%)

Из испытуемых работали 18 (66,7%) больных, 6 (22,2%) учились, и 3(11,1%) больных были трудоустроены и не учились. Распределение больных по занятости представлено в таблице 2.1.3.



Таблица 2.1.3. Распределение больных по занятости

Уровень образования	Работают	Учатся	Не работают
Больные РДР	8 (61,5%)	3 (23,1%)	2 (15,4%)
Больные БАР II	10 (71,4%)	3 (21,4%)	1 (7,1%)

## 2.2. Методы исследования:

1. Катамнестический метод
2. Стандартизированная карта обследования

На каждого пациента была заполнена специальная карта, включающая в себя следующие пункты: пол, возраст, образование, семейный статус, количество браков, наследственность, историю заболевания, наличие суицидальных тенденций, анамнез по наркомании, курению и алкоголизму. В карте также фиксировались ведущие симптомы и назначенная больному терапия.

### 3. Клинико-шкальная оценка

#### а) Шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS)

Шкала MADRS была разработана на основании 65 пунктов Психопатологической оценочной шкалы британскими учеными, которые выделили у депрессивных больных 17 основных симптомов, и на основании ряда исследований выбрали 10 наиболее чувствительных из них [42]. В шкале имеются следующие показатели:

1. Объективные (наблюдаемые) признаки подавленности
2. Субъективные (высказываемые) признаки подавленности
3. Внутреннее напряжение
4. Ухудшение сна
5. Нарушение аппетита
6. Нарушения концентрации внимания
7. Нарушения интенции в деятельности
8. Утрата способности чувствовать
9. Пессимистические мысли
10. Суицидальные мысли

Каждый из которых оценивается по 6-ти бальной шкале. Максимальный суммарный балл составляет 60 баллов. Сумма баллов соответствует:

- 0-15 баллов – отсутствию депрессивного эпизода;
- 16-25 баллов – малому депрессивному эпизоду;
- 26-30 баллов – умеренному депрессивному эпизоду;
- свыше 30 баллов – большому депрессивному эпизоду.

Данная шкала удобна для оценки выраженности депрессии, а также для наблюдения в динамике и оценки эффективности терапии.

#### b) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Данная шкала разработана для самооценки, которая оказалась надежным инструментом для выявления состояний депрессии и тревоги в условиях амбулаторной медицинской помощи. Тревожные и депрессивные подшкалы также являются достоверными показателями тяжести эмоционального расстройства. Предполагается, что введение шкал в общую практику в больнице облегчило бы задачу выявления и лечения аффективных расстройств у пациентов, находящихся на этапе обследования и лечения в терапевтических и хирургических отделениях [63]. Шкала состоит из двух подшкал тревоги и депрессии, в каждой из которых по 7 вопросов, оцениваемых от 0 до 4 баллов; результаты интерпретируются следующим образом:

- 0-7 баллов — норма;
- 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

#### c) Нуроманя Checklist (HCL-32)

Данная шкала была разработана и протестирована сразу в нескольких европейских столицах в 2005 году. Согласно авторскому исследованию,

структура HCL-32 продемонстрировала два основных фактора, идентифицированных как активная / приподнятая гипомания и рискованная / раздражительная гипомания. HCL-32 характеризуется чувствительностью 80% и специфичностью 51% [7].

HCL-32 состоит из трех разделов. Основной (второй) раздел представляет собой перечень различных признаков гипомании. Он содержит 32 вопроса, требующих ответа «да» / «нет», общий балл получают путем суммации положительных ответов. Раздел 1 позволяет определить самочувствие больного в текущий момент, то есть, по сути, самооценку больным своего состояния в момент обследования. Вопросы раздела 3 направлены на оценку влияния подъемов настроения на семью, общение, работу, досуг и реакцию окружающих, среднюю длительность подъемов настроения, их наличие и длительность за последний год. Оптимальная точка разделения РДР и БАР II составляет 14 баллов [2].

#### d) Индекс биполярности (ИБ)

Данная шкала разработана в 2004 году G.Sachs как методика для диагностики БАР, особенно для его дифференцирования с униполярной депрессией и РДР. Методика представляет собой перечень разделов, в каждом из которых перечислены возможные симптомы заболевания, оцениваемые в баллах. Всего в шкале 5 разделов (описание эпизода, возраст дебюта заболевания, течение заболевания и дополнительные материалы, эффект терапии, наследственность), максимальное количество баллов по каждому - 20 (признак, безусловно указывающий на БАР), максимальное количество баллов по шкале - 100. При точке разделения  $\geq 50$ , ИБ имел высокую чувствительность (0,91) и специфичность (0,90) [5], а в исследовании Мосолова и соавт (2014) оптимальной точкой разделения названо 22 балла.

#### е) Шкала социального и повседневного функционирования (PSP)

Шкала социального и личностного функционирования PSP была разработана как усовершенствованная версия Шкалы оценки социального и профессионального функционирования (Social and Occupational Functioning Assessment Scale – SOFAS) (Morosini P. et al., 2000). PSP представляет собой рейтинговую шкалу из 100 пунктов, подразделенную на 10 равных интервалов. Рейтинги основаны главным образом на оценке функционирования пациента в четырех основных областях: 1) общественно полезная деятельность; 2) личные и общественные отношения; 3) самообслуживание; 4) тревожное и агрессивное поведение. Для вышеупомянутых областей определены оперативные критерии для оценки уровней нарушения [43].

#### 4. Экспериментально-психологический

##### а) Преморбидный тип личности

Преморбидный тип личности обуславливает ее базисные черты, тип характера до того момента, как возникло психическое расстройство. Оценка преморбидного типа крайне необходима для диагностики, прогноза и выбора методов психотерапии и реабилитации различных психических расстройств, так как риск развития отдельных психопатологий неодинаков при разных типах. Самая известная система типов личности является классификация «акцентуированных личностей» немецкого психиатра Карла Леонгарда. В отличие от психопатий и расстройств личности акцентуированные личности расцениваются как крайние варианты нормы. В большинстве развитых стран к ним можно отнести более половины популяции. Согласно К. Леонгарду и А. Е. Личко, существуют следующие основные типы акцентуированных личностей и акцентуаций характера [32].

**Гипертимный** тип личности характеризуется как правило повышенным настроением, высоким уровнем активности и высоким жизненным тонусом. Однако больные тяготеют к одиночеству и вынужденным бездельем, и стремятся к самостоятельности и независимости. Такой тип личности обычно характеризуется находчивостью и изобретательностью. В то же время такие люди тяжело переносят жесткую дисциплину и регламентированный график; интересуясь новым, они часто не доводят начатое дело до конца, плохо справляются с работой, требующей усидчивости и аккуратности. Также у данных лиц отмечается склонность к переоценке своих возможностей и способностей, чрезмерный оптимизм в отношении будущего.

**Циклоидный, или аффективно-лабильный,** тип личности характеризуется сменой периодов подъема и спада настроения и тонуса, во время которых у больных отмечаются: вялость, упадок сил, снижение работоспособности, они становятся при этом малообщительными и бездеятельными. Даже самые незначительные неприятности в эти моменты переживаются больными очень тяжело. Достаточно часто между этими периодами наблюдаются продолжительные периоды ровного настроения. Продолжительность периодов варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев.

**Эмоционально-лабильный** тип характеризуется крайней переменчивостью настроения, смена которого происходит по любому поводу. В жизненном плане таких больных от настроения зависит практически все: работоспособность, самочувствие, общительность и отношение к родным и близким. Лица с данным типом личности тяжело переживают неприятности, склонны к невротическим реакциям, искренне привязываясь к тем, от кого видят заботу и внимание, нуждаются в эмоциональных контактах и сопереживании.

**Сенситивный (тревожный, боязливый)** тип личности отличается большой впечатлительностью, чувством собственной неполноценности. Как правило, такие люди среди посторонних или в незнакомой обстановке робки и застенчивы, общительны с теми, к кому привыкли. У больных до чрезвычайности развито чувство долга, ответственности. Замечая в себе множество недостатков, пытаются их перебороть, самоутверждаясь не там, где могут выявиться их действительные способности, а в той области, где они слабы, стараются преодолеть робость и застенчивость, занимая общественные посты. Как правило, тревожность и взволнованность вызываются опасением произвести неблагоприятное впечатление на других людей, тяжело переживается недоброжелательное отношение к себе.

**Психастенический (педантичный)** тип личности сочетает в себе склонность к рассуждательству, нерешительность с тревожной мнительностью в виде опасений за свое будущее и будущее близких. Такие лица живут с мыслью, что если не уклоняться от заведенного порядка или намеченного плана, то ничего плохого не случится. Когда решение уже принято, нерешительность сочетается с нетерпеливостью. Личности данного типа склонны к самоанализу, тяжелой нагрузкой для них является ответственность, особенно когда приходится отвечать не только за себя, но и за других.

**Шизоидный (интровертированный)** тип личности характеризуется замкнутостью, формальные контакты, как правило, не затруднены, зато непосильной задачей часто оказываются эмоциональные контакты. Замкнутость, сочетаясь с внешней сдержанностью и холодностью, проявляется в неумении откликнуться на радость, печаль или опасения другого человека, в недостатке сопереживания. Также у такого типа лиц сильно снижена интуиция, что проявляется в невозможности догадаться о невысказанных вслух желаниях других людей, почувствовать симпатию или неприязненное отношение к себе. Как правило, такие люди живут

внутренним миром, заполненным увлечениями и фантазиями, которые отличаются необычностью, силой и постоянством, больные фантазируют про себя, с другими своими фантазиями не делятся.

**Эпилептоидный (возбудимый)** тип личности обычно отличается склонностью к коротким периодам злобно-тоскливого настроения с накапливающим раздражением и поиском объекта, на котором можно сорвать зло. В такие периоды часто проявляется аффективная взрывчатость, в состоянии которой люди такого склада могут доходить до безудержной ярости. У такой личности очень сильно развиты инстинкты, особенно сексуальное влечение, которое сочетается с сильной ревностью, а иногда с садистскими и мазохистскими наклонностями. По отношению к окружающим их людям люди проявляют властность. Все поведение отличается тяжеловесностью, тугоподвижностью, инертностью. Мелочная аккуратность, обязательное соблюдение правил, педантизм зачастую сочетаются с бережливостью, расчетливостью и злопамятностью.

**Истероидный (демонстративный)** тип личности обращает на себя внимание ненасытной жаждой власти, стремлением быть в центре внимания. Для достижения таких целей больные проявляют лживость и фантазирование, наигранно-преувеличенную экспрессию эмоций, склонность к рисовке и позерству, чрезмерную драматизацию событий. Зачастую прекрасные актерские способности позволяют вживаться в придуманную роль, вводя в заблуждение доверчивых людей. Внушаемость у таких лиц избирательна и распространяется лишь на то, что способно привлечь внимание других.

**Неустойчивый** тип личности характеризуется постоянной повышенной тягой к удовольствиям, праздности, безделью, стремлением уклониться от любого труда, исполнения обязанностей и долга. Такие люди живут сегодняшним днем, никаких долгосрочных целей перед собой не ставят, настоящих привязанностей ни к кому не испытывают (даже к



родным), стараются ни в кого не влюбляться, так как сексуальная жизнь служит лишь одним из путей к получению удовольствия. Как правило, больных привлекают любые асоциальные компании, нестандартные развлечения, однако трусливость и сниженная инициативность обрекают их на подчиненную роль. Стараясь убежать от трудностей, неприятностей и испытаний, они часто начинают злоупотреблять спиртными напитками и другими дурманящими веществами.

Весьма распространены смешанные типы, являющиеся промежуточными, в которых прослеживаются черты двух типов.

## 5. Статистический

Данные заносятся в электронную таблицу с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010. Дальнейшая статистическая обработка и графическое сопровождение выполняется с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2010 и языка программирования R версии 3.3.1 в интегрированной среде разработки R Studio версии 0.99.902. Дискретные показатели описывались абсолютным значением и долей от целого  $n$  (%). Использовались также  $t$  – критерий Стьюдента для сравнения значимости различий между группами, и коэффициент корреляции Спирмена для установления корреляционной связи между различными параметрами в группах. Чувствительность диагностического теста (вероятность положительного результата теста при наличии болезни) и специфичность (вероятность отрицательного результата теста при отсутствии болезни) определялись по общепринятым формулам (Власов В.В., 1997; Флетчер Р., 1998).

## Глава 3. Результаты исследования

По наличию отягощенной наследственности данные в группе РДР составили: 23,1% пациентов имели отягощенную наследственность по психопатологическим заболеваниям, в группе больных с БАР II 42,9% имели отягощенную наследственность.

### 3.1. Клиническая характеристика групп

#### Атипичная симптоматика

Таблица 3.1.1. Сравнительная характеристика групп по наличию атипичной депрессивной симптоматики

		РДР	БАР II	р
Реактивность настроения		2 (15,4%)	9 (64,3%)	<b>0,008</b>
Инверсионные вегетативные симптомы	гиперсомния	5 (38,5%)	2 (14,3%)	0,164
	гиперфагия	1 (7,7%)	4 (28,6%)	0,176
	«свинцовый паралич»	3 (23,1%)	2 (14,3%)	0,574
Чувствительность к неприятию		6 (46,2%)	4 (28,6%)	0,364
Наличие атипичной симптоматики		7 (53,8%)	9 (64,3%)	0,598

Как видно из приведенной таблицы, у 53,8% больных РДР и у 64,3% больных БАР II наблюдалась атипичная депрессивная симптоматика. В

результате клинической оценки состояния пациентов была выявлена психопатологическая гетерогенность АД. В зависимости от преобладающих в клинической картине депрессивного эпизода атипичных симптомов выделено 3 варианта: с преобладанием реактивности настроения (1 вариант); с преобладанием инверсированных вегетативных симптомов (гиперфагия, гиперсомния, «свинцовый паралич») (2 вариант); с преобладанием чувствительности к неприятию (3 вариант). В группе РДР наличие атипичных симптомов депрессии было найдено в 53,8% случаев, в группе БАР II эта цифра составила 64,3%. Были выявлены статистически значимые различия по наличию реактивности настроения в клинической картине пациентов – этот показатель был больше в группе БАР II (64,3%), в то время как в группе РДР только (15,4%) ( $p = 0,008$ ). Также были выявлены различия по увеличению продолжительности сна (гиперсомния), которые были больше в группе РДР и составили 5 (38,5%), а в группе БАР II - 14,3%,  $p = 0,164$ . Чувствительность к неприятию была выявлена в обеих группах, у больных РДР она присутствовала в 6 случаях (46,2%), а в группе БАР II – в 4 случаях (28,6%) ( $0,364$ ).

Поскольку статистически значимые различия были выявлены лишь по реактивности настроения, только этот пункт может рассматриваться в будущем как критерий для дифференциальной диагностики БАР II и РДР.

### 3.2. Оценка преморбидного типа личности

Таблица 3.2.1. Сравнительная характеристика групп по преморбидному типу личности

Особенности характера в преморбиде	РДР	БАР II
Гипертимный	1 (7,7%)	1 (7,1%)
Циклоидный	2 (15,4%)	6 (42,9%)
Эмоционально-лабильный	2 (15,4%)	3 (21,4%)
Сенситивный	3 (23,1%)	1 (7,1%)
Психастенический	3 (23,1%)	0
Шизоидный	1 (7,7%)	1 (7,1%)
Эпилептоидный	1 (7,7%)	1 (7,1%)
Истероидный	0	1 (7,1%)

В ходе анализа преморбидного типа личности пациентов с РДР и БАР II выяснилось, что среди пациентов с БАР II преобладали личности циклоидного типа (42%), на втором месте оказался эмоционально-лабильный тип (21,4%); в то время как у пациентов с РДР эти типы личности составляют в сумме лишь около 30%, а большую долю – сенситивный (23,1%) и психастенический (23,1%) типы.

### 3.3. Клинико-шкальная характеристика больных с аффективным расстройством

Таблица 3.3.1. Сравнительная характеристика структуры депрессии у больных с БАР II и РДР

№	Показатель MADRS (баллы)	РДР	БАР II	p-value
1	Наблюдаемая печаль	2,46	1,92	0,31
2	Высказываемая печаль	2,46	2,43	0,94
3	Внутреннее напряжение	2,15	2,79	0,19
4	Ухудшение сна	2,46	2	0,48
5	Нарушение аппетита	2,08	1,71	0,62
6	<b>Нарушение концентрации внимания</b>	<b>1,65</b>	<b>2,79</b>	<b>0,01</b>
7	Апатия	3,0	2,71	0,61
8	Утрата способности чувствовать	3,15	2,42	0,25
9	Пессимистические мысли	2,38	2,93	0,26
10	Суицидальные мысли	1,38	2,29	0,16
11	Суммарный балл MADRS	26,15	26,71	0,86

Из приведенных в таблице 3.3.1 видно, что для пациентов с БАР характерно: выраженное внутреннее напряжение, нарушение концентрации внимания, апатия, утрата способности чувствовать, пессимистические мысли, суицидальные мысли. Для пациентов с рекуррентной депрессией характерны подавленность большую часть времени, гипотимия, значительное ухудшение сна, выраженная апатия, утрата способности чувствовать.

Из данных таблицы видно, что статистически значимых различий по суммарному баллу в группах не выявлено, однако в структуре депрессии у больных РДР и БАР II наблюдаются значимые различия по трудности

концентрации внимания, данные нарушения были более выражены в группе больных БАР II.

Среднее значение выраженности депрессии по группам РДР и БАР II составили  $26,15 \pm 7,78$  и  $26,71 \pm 8,83$  соответственно, что соответствует умеренному депрессивному эпизоду.

Таблица 3.3.2. Характеристика психического состояния у больных депрессией.

№	Количество больных (человек (%))	Легкая выраженность депрессии	Умеренная выраженность депрессии	Выраженная депрессия
1	РДР	4 (30,8%)	4 (30,8%)	5 (38,5)
2	БАР II	6 (42,9%)	1 (7,1%)	7 (50,0%)

На основании данной таблицы 3.3.2 видно, что для большинства (50,0%) больных с БАР II характерна выраженная депрессия, в то время как для РДР этот показатель только 38,5 %.

Таблица 3.3.3. Сравнительная характеристика выраженности биполярной симптоматики у больных РДР и БАР II по данным ИБ

Сумма ИБ	Число (%) пациентов с РДР	Число (%) пациентов с БАР II	<i>p</i>
Менее 20	6 (46,2%)	1 (7,1%)	0,04
20-40	7 (53,8%)	6 (42,9%)	
41-60	0	7 (50,0%)	

Как следует из таблицы 3.3.3. половина больных с БАР II набрали больше 41 балла, и 42,9% от 20 до 40 баллов, в то время как среди больных РДР 100% больных набрали меньше 40 баллов. Суммарный балл по ИБ

составил: в группе РДР –  $20,6 \pm 6,2$ , а в группе БАР II –  $42,1 \pm 11,4$ , и данное различие (в два раза больше в группе БАР II) было статистически значимое –  $p = 0,04$ .

Таблица 3.3.4. Сравнительная характеристика БАР II и РДР по параграфам ИБ

№	Параграф ИБ (баллы)	РДР	БАР II	p-value
1	Описание эпизода	2,92	10,64	<b>0,0001</b>
2	Возраст начала заболевания	14,23	16,43	0,1972
3	Течение заболевания и дополнительные данные	3,08	9,07	<b>0,0012</b>
4	Эффект от терапии	0,38	5,36	<b>0,0033</b>
5	Наследственность	0	0,64	0,1222
	Суммарный балл ИБ	20,62	42,14	<b>0,04</b>

Как видно из таблицы 3.3.4. имеются статистически значимые различия по описанию эпизода (выявление гипомании в отсутствие антидепрессивной терапии), по течению заболевания (Повторяющиеся очерченные эпизоды гипомании, разделённые эпизодами нормального самочувствия), а также по эффекту от терапии (появление гипоманиакальной симптоматики после 12 недель антидепрессивной терапии).

Таблица 3.3.5. Выраженность биполярной симптоматики по HCL-32

№	Показатель HCL-32	РДР	БАР II	p-value
1	Среднее $\pm$ станд. отклонение	$13,2 \pm 5,1$	$19,0 \pm 4,7$	0,005

Как видно из приведенной таблицы, средний балл по HCL-32 составил 13,2 для РДР и 19,0 для БАР II, учитывая, что точка разделения для данной

шкалы составляет 14 баллов, данные клинической диагностики совпадают с данными шкальной оценки.

Таблица 3.3.6. Сравнительная характеристика групп по баллам HCL-32 по вопросам

<b>Утверждение в HCL-32</b>	<b>РДР</b>	<b>БАР II</b>	<b>p-value</b>
<b>1.Меньше сплю</b>	<b>0,15</b>	<b>0,71</b>	<b>0.002206</b>
2.Более энергичен и активен	0,85	1,00	0.1373
<b>3.Более уверен в себе</b>	<b>0,69</b>	<b>1,00</b>	<b>0.02415</b>
4.Получаю больше удовольствия от работы	0,69	0,86	0.3219
<b>5.Становлюсь более общительным (чаще звоню по телефону, чаще бываю в обществе)</b>	<b>0,77</b>	<b>1,00</b>	<b>0.05077</b>
6.Мне хочется путешествовать, и я действительно больше разъезжаю	0,23	0,57	0.0767
7.Мой стиль вождения становится более раскованным	0	0,07	0.3451
8.Я трачу больше/слишком много денег	0,38	0,43	0.8248
9.В повседневной жизни я больше иду на риск (в работе и/или другой деятельности)	0,23	0,21	0.9219
10.Я проявляю большую физическую активность (спорт и т.д.)	0,62	0,86	0.164
<b>11.Я строю больше планов и проектов</b>	<b>0,38</b>	<b>0,86</b>	<b>0.009655</b>
<b>12.У меня больше творческих идей</b>	<b>0,54</b>	<b>1,00</b>	<b>0.002675</b>
<b>13.Я менее застенчив и скован</b>	<b>0,54</b>	<b>0,93</b>	<b>0.02009</b>
14.Я одеваюсь более ярко и экстравагантно/больше пользуюсь косметикой	0,23	0,00	0.05077
15.У меня возрастает потребность в общении или я действительно общаюсь с большим числом людей	0,85	0,79	0.6999
16.У меня возрастает интерес к сексу и/или усиливается сексуальное желание	0,38	0,43	0.8248
17.Я чаще флиртую и/или проявляю большую сексуальную активность	0,46	0,43	0.8696
18.Я больше говорю	0,77	0,71	0.7562
19.Я быстрее думаю	0,46	0,79	0.08719
20.В беседах я чаще шучу и каламбурю	0,62	0,71	0.6028
<b>21.Я легче отвлекаюсь</b>	<b>0,31</b>	<b>0,71</b>	<b>0.03532</b>



22.Я нахожу множество новых занятий	0,23	0,36	0.4915
23.Мои мысли перескакивают с одной темы на другую	0,38	0,71	0.09119
24.Я со всем справляюсь быстрее и легче	0,46	0,79	0.08719
25.Я более нетерпелив и/или быстрее раздражаюсь	0,46	0,57	0.5853
<b>26.Я могу утомлять и раздражать окружающих</b>	<b>0,15</b>	<b>0,5</b>	<b>0.05077</b>
27.Я чаще попадаю в конфликтные ситуации	0,15	0,21	0.6999
28.Я в приподнятом настроении и более оптимистичен	0,85	1,00	0.1373
29.Я пью больше кофе	0,38	0,36	0.8881
30.Я больше курю	0,00	0,21	0.08204
31.Я употребляю больше алкоголя	0,00	0,21	0.08204
32.Я принимаю больше лекарств	0,00	0,00	NA

Из данной таблицы 3.3.6 видно, что между группами наблюдаются существенные различия по следующим утверждениям: я меньше сплю, я более уверен в себе, я становлюсь более общительным (чаще звоню по телефону, чаще бываю в обществе), я строю больше планов и проектов, у меня появляется больше творческих идей, я становлюсь менее застенчив и скован, я легче отвлекаюсь, я могу утомлять и раздражать окружающих.

Рис. 3.3.7. Характеристика групп по уровню тревоги и депрессии по шкале HADS

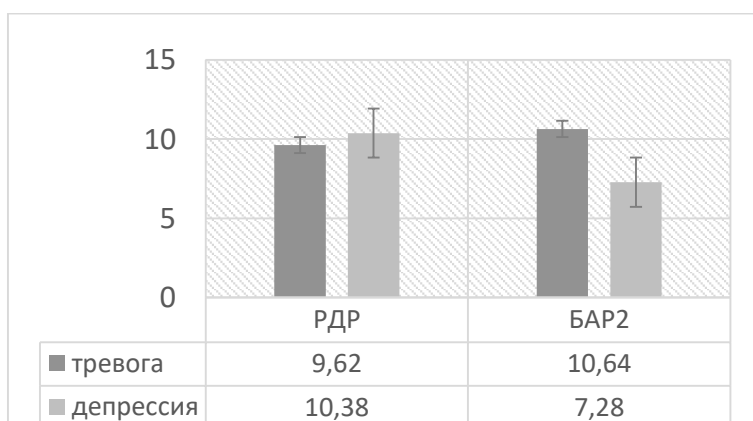


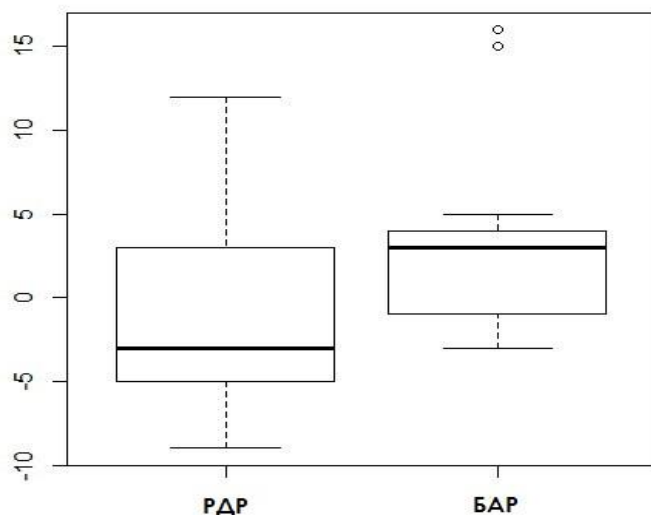
Таблица 3.3.8. Сравнительная характеристика групп по результатам субтестов HADS

Субтест HADS	РДР	БАР II	p-value
Тревога	9,6 ± 7.0	10,6 ± 7.8	p = 0,57
Депрессия	10,4 ± 3,4	7,3 ± 8,4	<b>p = 0,04</b>

Как видно из вышеприведенных таблицы и рисунка тревога составляет 9,6 баллов у больных РДР и 10,6 баллов у больных БАР II, а депрессия 10,4 балла у больных РДР и 7,3 в группе БАР II. Все это баллы соответствуют субклинической тревоге и депрессии, согласно разработчикам данного опросника.

Между баллами по депрессии у РДР и БАР II выявлена статистическая разница (10,4 ± 3,4 и 7,3 ± 8,4 соответственно), по тревоге же значимой разницы не выявлено, однако, если посмотреть разницу выраженности тревоги и депрессии в группах РДР и БАР II, то она будет значимо выше в группе БАР II (p = 0,04), что демонстрирует картинка 3.3.7.

Рис. 3.3.9. График разницы выраженности тревоги и депрессии в группах РДР и БАР II



Из этого можно сделать вывод о том, что в клинической картине БАР II тревога более значима чем в картине РДР.

Таблица 3.3.10. Сравнительная характеристика групп по результатам теста PSP

	<b>РДР</b>	<b>БАР II</b>	<b>p-value</b>
Среднее ± станд. отклонение	72,0 ± 7.0	75,9 ± 7,4	p = 0,172

По результатам шкалы социального и повседневного функционирования видно, что в данных группах уровень функционирования больных РДР и БАР II значимо не различается.

### 3.4. Характеристика психотропной терапии

Таблица 3.4.1. Разброс по сумме назначаемых препаратов

Сумма препаратов	РДР	БАР II
1	2 (15,4%)	0
2	4 (30,8%)	4 (28,6%)
3	6 (46,1%)	6 (42,9%)
4	1 (7,7%)	4 (28,6%)

Как видно из приведенной таблицы, 30,8% больных РДР получали 2 психотропных препарата, 46,1% - 3, а у группы БАР II 42,9% больных получили 3 препарата и 28,6% получали по 4 психотропных препарата, следовательно, больше половины всех обследованных пациентов получали 3 и более психотропных препарата. Назначение такого количества препаратов ведет к усложнению дозирования и затрудняет прогнозирование эффекта от терапии.

Таблица 3.4.2. Распределение групп больных по получаемых ими групп препаратов

	РДР	БАР II	p
Нормотимик	30,7%	66,2%	<b>0,047</b>
Нейролептик	69,2%	78,6%	0,597
Антидепрессант	84,6%	85,7%	0,939

Анксиолитик	15,4%	35,7%	0,245
-------------	-------	-------	-------

Из таблицы 3.4.2 следует, что больше 80% больных получали антидепрессанты, около 70% в обеих группах получали нейролептики, 30,7% в группе РДР и 66,2% больных в группе БАР II получали нормотимики, а анксиолитики получали 15,4% в группе РДР и 35,7% в группе БАР II. Однако статистически значимые различия были выявлены только по нормотимикам, которых больше назначали в группе БАР II. Данное лечение не полностью соответствует имеющимся рекомендациям.

### 3.5. Сравнение шкал НСL-32 и ИБ

Рис. 3.5.1 График корреляции баллов ИБ и НСL-32 в группе РДР

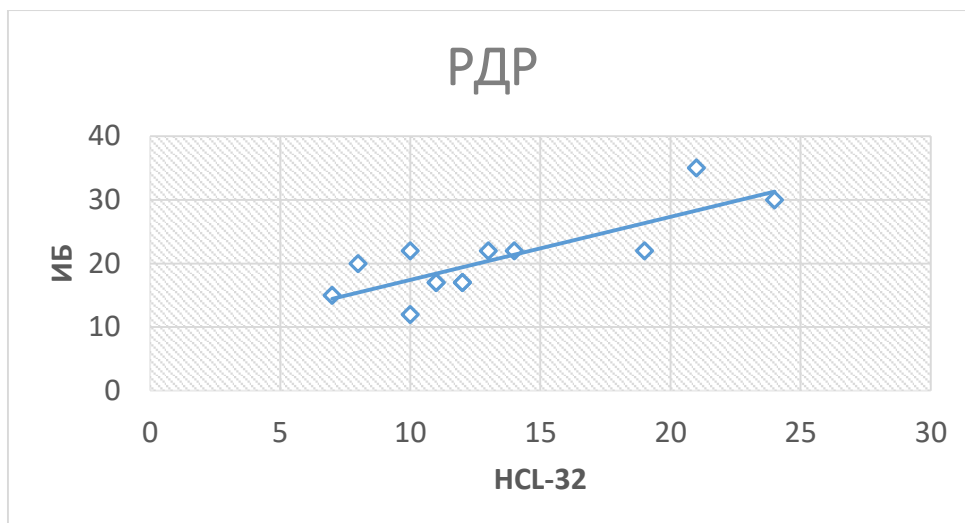
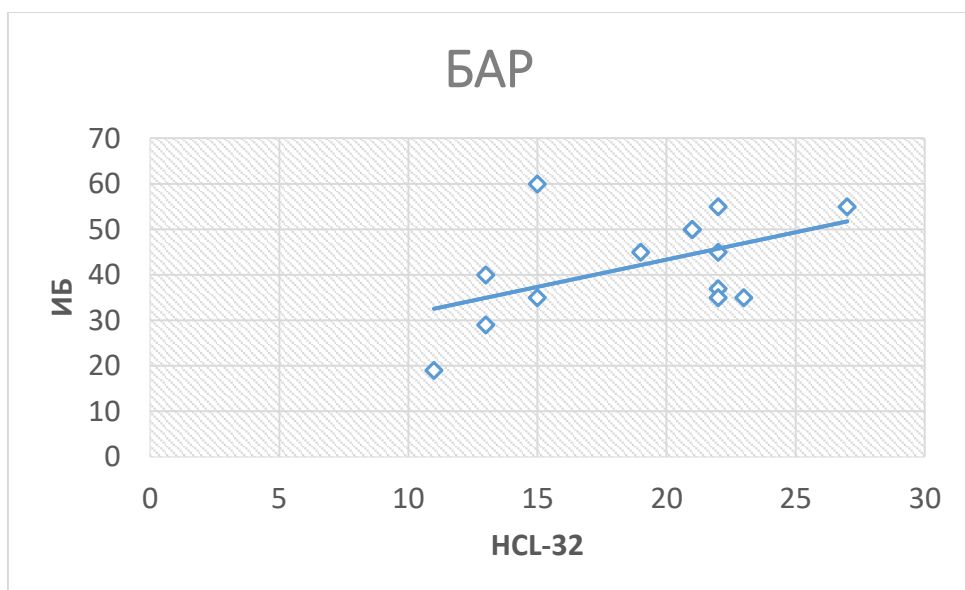


Рис. 3.5.2 График корреляции баллов ИБ и НСL-32 в группе БАР II



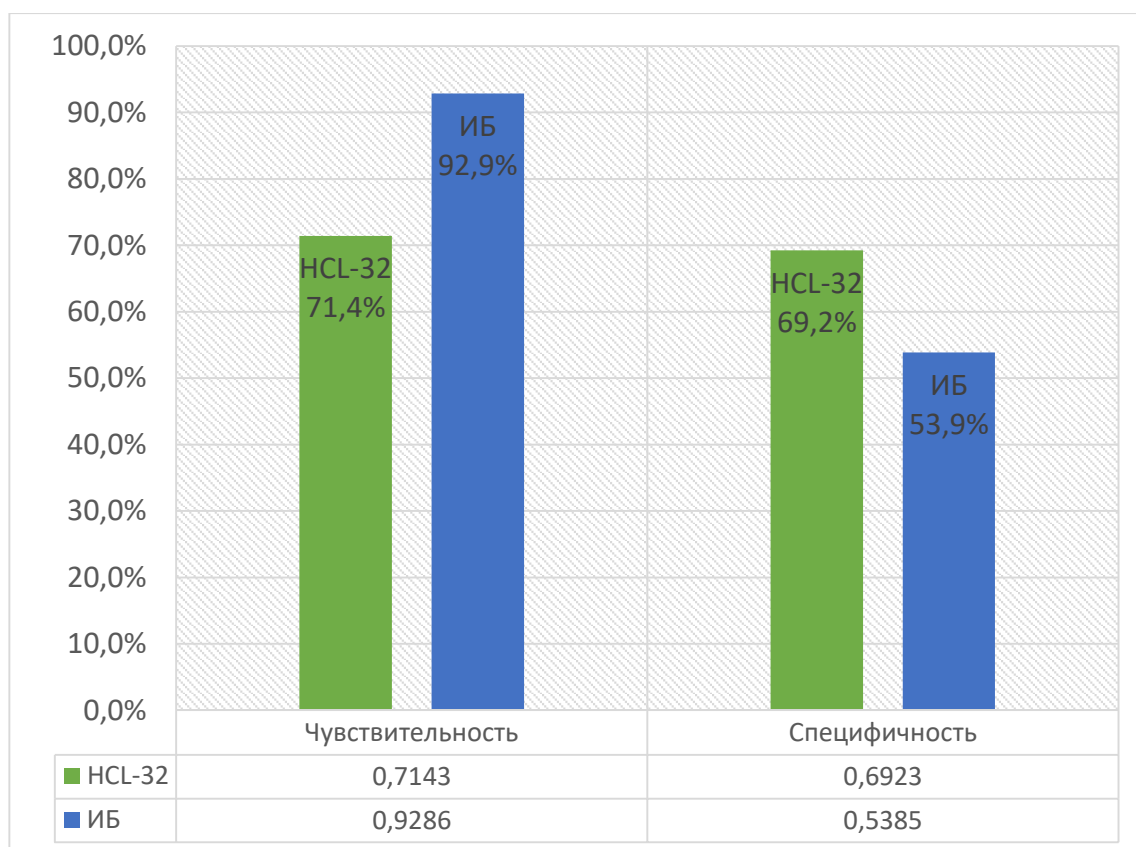
На приведенных выше графиках видно графическое отображение корреляции баллов индекса биполярности и НСL-32. Коэффициент корреляции во всей выборке – 0,73 (сильная корреляция), в группе РДР – 0,86 (сильная корреляция), а в группе БАР II – 0,5 – что является умеренной корреляцией. Такой показатель можно объяснить недостаточностью данных по некоторым пунктам индекса биполярности, вследствие того, что большинство больных были госпитализированы впервые.

### 3.5.1. Чувствительность и специфичность HCL-32 и ИБ

Чувствительность и специфичность являются статистическими показателями эффективности бинарного классификационного теста, также известного в статистике как функция классификации:

- Чувствительность («положительность в болезни») относится к доле испытуемых с целевым состоянием (болезнью) и дает положительные результаты теста.
- Специфичность («негативность в здоровье») - это доля субъектов без целевого состояния и дают отрицательные результаты теста [44]

Рис. 3.5.1.1.



Как видно из приведенной картинке, 71,4% по HCL-32 и 92,9% по ИБ больных БАР II набрали больше необходимого числа баллов (14 для HCL-32 и 22 для ИБ), указанные баллы соответствуют чувствительности шкал.

69,2% больных РДР не набрали нужного, (для того чтобы можно было обсуждать диагноз БАР II) балла по HCL-32, а по ИБ данный процент составил только 53,9% – другими словами, специфичность HCL-32 составила 69,2%, а ИБ – 53,9%.

### **Обсуждение результатов**

В целом работа не опровергает ни один из существующих ныне гипотез, в ряде случаев несмотря на имеющиеся не соответствия, а именно расхождение наиболее чувствительные утверждения из HCL-32, выявленная чувствительность была схожа с имеющимися литературными данными, в то время как специфичность оказалась даже выше, чем у авторов данной шкалы [7]. А соответствующие показатели по индексу биполярности так же отличаются, относительно литературных данных: чувствительность по результатам исследования оказалась сильно выше (92% вместо 71%), а специфичность ниже (54% вместо 73%) [5]. Хотя многие авторы не выделяют какие-то определенные типы личности как предрасполагающие к аффективной симптоматике [60], в ходе исследования было выявлено, что среди пациентов с БАР II преобладали личности циклоидного типа (42%), на втором месте оказался эмоционально-лабильный тип (21,4%); в то время как у пациентов с РДР эти типы личности составляют в сумме лишь около 30%, а большую долю – сенситивный (23,1%) и психастенический (23,1%) типы.



## Выводы

1. Депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства и рекуррентной депрессии различается по структуре. Тревожные депрессии более характерны для БАР II. Вегетативные симптомы атипичной депрессии чаще встречаются у больных РДР.
2. По выраженности депрессии в целом согласно клинико-шкальной оценке значимого различия между группами сравнения не выявлено. В то же время, больные БАР II отличаются более выраженными нарушениями концентрации внимания по сравнению с больными РДР.
3. В группе больных БАР II преобладали циклоидный и эмоционально-лабильный типы личности, а в группе РДР – сенситивный и психастенический.
4. Полипрагмазия установлена более чем в половине случаев. Назначение более 3х препаратов считается нецелесообразным, однако 28,6% больных БАР II получали 4 и более препаратов.
5. Выявлено значимое различие по нормотимикам, которые назначались активнее больным БАР II. Однако, согласно рекомендациям, они должны назначаться всем больным с биполярным расстройством, а в данной выборке нормотимик получали лишь 66,2% больных БАР II.
6. Применение клинико-шкальной оценки может способствовать повышению качества диагностики аффективных расстройств, при этом следует учитывать, что чувствительность выше у ИБ (ИБ – 92,9%, НСЛ-32 – 71,4%), а специфичность у НСЛ-32 (НСЛ-32 – 69,2%, ИБ – 53,9%).

## **Практические рекомендации**

1. Структурные особенности аффективных расстройств в виде преобладания тревожной депрессии, более выраженные нарушения концентрации внимания, преобладание циклоидного и эмоционально-лабильного типа личности свидетельствуют в пользу БАР II и могут рассматриваться как вспомогательные критерии для дифференциальной диагностики БАР II и РДР.
2. Целесообразно использование клинико-шкальной оценки для постановки диагноза аффективного расстройства. Использование шкальной оценки может существенно помочь в выявлении эпизодов гипомании в анамнезе. Определенным потенциалом обладает шкала HCL-32, которая при некоторой модификации (выбор выявленных наиболее чувствительных утверждений) будет характеризоваться сочетанием высокой чувствительности и специфичности.

## Список литературы

1. Аведисова А.С. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве / Аведисова А.С., Марачев М.П. // Журнал неврологии и психиатрии – 2012. – Т. 3.
2. Выявления Д.Л.Я. Валидизация Российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа / Д. Л. Я. Выявления, П. С. Биполярным, С. Больных, Н. С. Диагнозом, С. Н. Мосолов, А. В. Ушкалова, Е. Г. Костюкова, А. А. Шафаренко, П. В. Алфимов, А. Б. Костюкова, А. А. Курсаков, Л. В. Образцова – 2015. – Т. 454– 21–30с.
3. Мосолов С.Н. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С. Н. Мосолов, А. В. Ушкалова, Е. Г. Костюкова, А. А. Шафаренко, П. В. Алфимов, А. Б. Костюкова – 2014. – 2–12с.
4. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Ц.Э.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Биполярного аффективного расстройства у взрослых / Ц. Э. Э. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. – 2013.
5. Aiken C.B. The Bipolarity index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence / C. B. Aiken, R. H. Weisler, G. S. Sachs // J. Affect. Disord. – 2015. – Т. 177– 59–64с.
6. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders / American Psychiatric Association – American Psychiatric Publishing, 2013. Вып. 5– 991с.
7. Angst J. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients / J. Angst, R. Adolfsson, F. Benazzi, A. Gamma, E. Hantouche, T. D. Meyer, P. Skeppar, E. Vieta, J. Scott // J. Affect. Disord. – 2005. – Т. 88– 217–233с.
8. Beck A.T. Cognitive therapy and the emotional disorders / A. T. Beck – New York: International Universities Press, 1976.– 356с.
9. Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity / F. Benazzi // Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry – 2009. – Т. 33 – № 1– 86–93с.
10. Bender R.E. Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. / R. E. Bender, L. B. Alloy // Clin. Psychol. Rev. – 2011. – Т. 31 – № 3– 383–98с.
11. Brown G.W. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. / G. W. Brown, T. O. Harris, C. Hepworth // Arch. Gen. Psychiatry – 1994. – Т. 51 – № 7– 525–34с.
12. Bunney W.E. Norepinephrine in Depressive Reactions / W. E. Bunney, J. M. Davis // Arch. Gen. Psychiatry – 1965. – Т. 13 – № 6– 483с.
13. Carlson G.A. Differential diagnosis of bipolar disorder in children and adolescents. / G. A. Carlson // World Psychiatry – 2012. – Т. 11 – № 3– 146–52с.
14. Carvalho A.F. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies / A. F. Carvalho, Y. Takwoingi, P. M. G. Sales, J. K. Soczynska, C. A. Köhler, T. H. Freitas, J. Quevedo, T. N. Hyphantis, R. S. McIntyre, E. Vieta // J. Affect. Disord. – 2015. – Т. 172– 337–346с.

15. Cemalcilar Z. Learned Helplessness, Therapy, and Personality Traits: An Experimental Study / Z. Cemalcilar, R. Canbeyli, D. Sunar // *J. Soc. Psychol.* – 2003. – T. 143 – № 1– 65–81c.
16. Charney D.S. Life Stress, Genes, and Depression: Multiple Pathways Lead to Increased Risk and New Opportunities for Intervention / D. S. Charney, H. K. Manji // *Sci. Signal.* – 2004. – T. 2004 – № 225– re5-re5c.
17. Daigneault A. Diagnosis of bipolar disorder in primary and secondary care: What have we learned over a 10-year period? / A. Daigneault, C. Duclos, S. Saury, J. Paquet, D. Dumont, S. Beaulieu // *J. Affect. Disord.* – 2015. – T. 174– 225–232c.
18. Dantzer R. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. / R. Dantzer, J. C. O'Connor, G. G. Freund, R. W. Johnson, K. W. Kelley // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – T. 9 – № 1– 46–56c.
19. Depue R.A. Neurobehavioral Aspects of Affective Disorders / R. A. Depue, W. G. Iacono // *Annu. Rev. Psychol.* – 1989. – T. 40 – № 1– 457–492c.
20. Dunner D.L. Heritable factors in the severity of affective illness. / D. L. Dunner, E. S. Gershon, F. K. Goodwin // *Biol. Psychiatry* – 1976. – T. 11 – № 1– 31–42c.
21. Frey R. [Premorbid personality of monopolar and bipolar depressives. A comparison based on personality inventories (author's transl)]. / R. Frey // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* – 1977. – T. 224 – № 2– 161–73c.
22. Frodl T. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans / T. Frodl, V. O'Keane // *Neurobiol. Dis.* – 2013. – T. 52– 24–37c.
23. Ghaemi, S. Nassir MD; KO, James Y. AB; Goodwin F.K.M. The Bipolar Spectrum and the Antidepressant View of the World / F. K. M. Ghaemi, S. Nassir MD; KO, James Y. AB; Goodwin // *J. Psychiatr. Pract.* – 2001. – T. 7 – № 5– 287–297c.
24. Hantouche Elie Temperament and schema-focused diagnosis in soft bipolarity / Hantouche Elie // *Ann Gen Psychiatry* – 2010.
25. Heim C. Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics / C. Heim, E. B. Binder // *Exp. Neurol.* – 2012. – T. 233 – № 1– 102–111c.
26. Hirschfeld R. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder / R. Hirschfeld, T. H. Harris Chair, H. K. Davis Professor // *J. Affect. Disord.* – 2014. – T. 169– S12–S16c.
27. Hirschfeld R.M.A. Development and Validation of a Screening Instrument for Bipolar Spectrum Disorder: The Mood Disorder Questionnaire / R. M. A. Hirschfeld, J. B. W. Williams, R. L. Spitzer, J. R. Calabrese, L. Flynn, P. E. Keck, L. Lewis, S. L. McElroy, R. M. Post, D. J. Rapport, J. M. Russell, G. S. Sachs, J. Zajecka // *Am. J. Psychiatry* – 2000. – T. 157 – № 11– 1873–1875c.
28. Höfer P. The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene polymorphisms and interactions on suicide attempt and suicide risk in depressed patients with insufficient response to treatment – a European multicentre study / P. Höfer, A. Schosser, R. Calati, A.

Serretti, I. Massat, N. A. Kocabas, A. Konstantinidis, J. Mendlewicz, D. Souery, J. Zohar, A. Juven-Wetzler, S. Montgomery, S. Kasper // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2016. – T. 31 – № 1– 1–7c.

29. Katzow J.J. The bipolar spectrum: a clinical perspective / J. J. Katzow, D. J. Hsu, S. Nassir Ghaemi // *Bipolar Disord.* – 2003. – T. 5 – № 6– 436–442c.

30. Klein D.C. Learned helplessness, depression, and the attribution of failure. / D. C. Klein, E. Fencil-Morse, M. E. Seligman // *J. Pers. Soc. Psychol.* – 1976. – T. 33 – № 5– 508–16c.

31. Lee M. Relationship between dopamine deficit and the expression of depressive behavior resulted from alteration of serotonin system / M. Lee, Y. H. Ryu, W. G. Cho, Y. W. Kang, S. J. Lee, T. J. Jeon, C. H. Lyoo, C. H. Kim, D. G. Kim, K. Lee, T. H. Choi, J. Y. Choi // *Synapse* – 2015. – T. 69 – № 9– 453–460c.

32. Leonhard K. Akzentuierte Persönlichkeiten / K. Leonhard – Fischer, 1976.– 328c.

33. Łojko D. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder / D. Łojko, G. Buzuk, M. Owecki, M. Ruchała, J. K. Rybakowski // *J. Affect. Disord.* – 2015. – T. 185– 76–80c.

34. Maes M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression / M. Maes, R. Yirmiya, J. Norberg, S. Brene, J. Hibbeln, G. Perini, M. Kubera, P. Bob, B. Lerer, M. Maj // *Metab. Brain Dis.* – 2009. – T. 24 – № 1– 27–53c.

35. Mahadevan R. Is Increased Libido an Atypical Symptom of Bipolar Depression? An Interesting Case / R. Mahadevan, N. R. Nik Jaafar, H. Sidi, M. Midin, S. Das // *J. Sex. Med.* – 2013. – T. 10 – № 3– 883–886c.

36. Maletic V. The Role of Norepinephrine and Its  $\alpha$ -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. / V. Maletic, A. Eramo, K. Gwin, S. J. Offord, R. A. Duffy // *Front. psychiatry* – 2017. – T. 8– 42c.

37. Mathews A. Cognitive Vulnerability to Emotional Disorders / A. Mathews, C. MacLeod // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* – 2005. – T. 1 – № 1– 167–195c.

38. McCraw S. The duration of undiagnosed bipolar disorder: Effect on outcomes and treatment response / S. McCraw, G. Parker, R. Graham, H. Synnott, P. B. Mitchell // *J. Affect. Disord.* – 2016. – T. 168– 422–429c.

39. McElroy S.L. Obesity in Bipolar Disorder: An Overview / S. L. McElroy, P. E. Keck // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2012. – T. 14 – № 6– 650–658c.

40. McElroy S.L. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Quetiapine and Paroxetine as Monotherapy in Adults With Bipolar Depression (EMBOLDEN II) / S. L. McElroy, R. H. Weisler, W. Chang, B. Olausson, B. Paulsson, M. Brecher, V. Agambaram, C. Merideth, A. Nordenhem, A. H. Young, EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators // *J. Clin. Psychiatry* – 2010. – T. 71 – № 2– 163–174c.

41. Miller W.R. Learned helplessness, depression, and anxiety. / W. R. Miller, M. E. Seligman, H. M. Kurlander // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1975. – T. 161 – № 5– 347–57c.

42. Montgomery S.A. A new depression scale designed to be sensitive to change. / S. A. Montgomery, M. Asberg // *Br. J. Psychiatry* – 1979. – Т. 134– 382–9с.
43. Morosini P.L. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. / P. L. Morosini, L. Magliano, L. Brambilla, S. Ugolini, R. Pioli // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Т. 101 – № 4– 323–9с.
44. Nassir Ghaemi S. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale / S. Nassir Ghaemi, C. J. Miller, D. A. Berv, J. Klugman, K. J. Rosenquist, R. W. Pies // *J. Affect. Disord.* – 2005. – Т. 84 – № 2–3– 273–277с.
45. Niedhammer I. Psychosocial work factors and first depressive episode: retrospective results from the French national SIP survey / I. Niedhammer, J.-F. Chastang // *Int. Arch. Occup. Environ. Health* – 2015. – Т. 88 – № 7– 835–847с.
46. Nusslock R. Subthreshold bipolarity: diagnostic issues and challenges / R. Nusslock, E. Frank // *Bipolar Disord.* – 2011. – Т. 13 – № 7–8– 587–603с.
47. O'Donnell L.A. Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder / L. A. O'Donnell, P. J. Deldin, A. Grogan-Kaylor, M. G. McInnis, J. Weintraub, K. A. Ryan, J. A. Himle // *J. Affect. Disord.* – 2017. – Т. 215– 135–142с.
48. Overmier J.B. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. / J. B. Overmier, M. E. Seligman // *J. Comp. Physiol. Psychol.* – 1967. – Т. 63 – № 1– 28–33с.
49. Rahmani F. Major Depressive Disorder: A Comparison of a Focused Psychodynamic Psychotherapy and Pharmacotherapy / F. Rahmani, F. Rezaei, M. Nasuri, M. Sc // *Iran. J. Psychiatry Behav. Sci.* – 2011. – Т. 5 – № 51– 37–44с.
50. Rihmer Z. Current research on affective temperaments / Z. Rihmer, K. K. Akiskal, A. Rihmer, H. S. Akiskal // *Curr. Opin. Psychiatry* – 2010. – Т. 23 – № 1– 12–18с.
51. Sachs G.S. Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression / G. S. Sachs, A. A. Nierenberg, J. R. Calabrese, L. B. Marangell, S. R. Wisniewski, L. Gyulai, E. S. Friedman, C. L. Bowden, M. D. Fossey, M. J. Ostacher, T. A. Ketter, J. Patel, P. Hauser, D. Rapport, J. M. Martinez, M. H. Allen, D. J. Miklowitz, M. W. Otto, E. B. Dennehy, M. E. Thase // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Т. 356 – № 17– 1711–1722с.
52. Sadock B.J. *Synopsis of Psychiatry* / B. J. Sadock, V. A. Sadock, P. Ruiz – Wolters Kluwer, 2015. Вып. Eleventh e– 1470с.
53. Schiepers O.J.G. Cytokines and major depression / O. J. G. Schiepers, M. C. Wichers, M. Maes // *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* – 2005. – Т. 29 – № 2– 201–217с.
54. Schmitt A. Differential diagnosis of major depression and bipolar disorder / A. Schmitt, P. Falkai – 2013.
55. Shimotsu S. Self-stigma in depressive patients: Association of cognitive schemata, depression, and self-esteem / S. Shimotsu, N. Horikawa // *Asian J. Psychiatr.* – 2016. – Т. 24– 125–129с.

56. Sidor M.M. Antidepressants for the Acute Treatment of Bipolar Depression / M. M. Sidor, G. M. MacQueen // *J. Clin. Psychiatry* – 2011. – T. 72 – № 2– 156–167c.
57. Singh T. Atypical depression. / T. Singh, K. Williams // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2006. – T. 3 – № 4– 33–9c.
58. Smith D.J. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression / D. J. Smith, E. Griffiths, M. Kelly, K. Hood, N. Craddock, S. A. Simpson // *Br. J. Psychiatry* – 2011. – T. 199 – № 1– 49–56c.
59. Strakowski S.M. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. / S. M. Strakowski, C. M. Adler, J. Almeida, L. L. Altshuler, H. P. Blumberg, K. D. Chang, M. P. DelBello, S. Frangou, A. McIntosh, M. L. Phillips, J. E. Sussman, J. D. Townsend // *Bipolar Disord.* – 2012. – T. 14 – № 4– 313–25c.
60. Takata T. Bipolar II Disorder and Its Premorbid Personality / T. Takata, K. Takaoka // *Psychopathology* – 2000. – T. 33 – № 2– 86–93c.
61. Yatham L.N. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2013 / L. N. Yatham, S. H. Kennedy, S. V. Parikh, A. Schaffer, S. Beaulieu, M. Alda, C. O'Donovan, G. Macqueen, R. S. McIntyre, V. Sharma, A. Ravindran, L. T. Young, R. Milev, D. J. Bond, B. N. Frey, B. I. Goldstein, B. Lafer, B. Birmaher, K. Ha, W. A. Nolen, M. Berk – , 2013.– 1-44c.
62. Zhang X. Gray matter volume abnormalities in individuals with cognitive vulnerability to depression: A voxel-based morphometry study / X. Zhang, S. Yao, X. Zhu, X. Wang, X. Zhu, M. Zhong, J. R. MacFall, K. R. R. Krishnan, C. A. Stockmeier, J. L. Lancaster, P. T. Fox, J.-H. Gao, J. C. Soares // *J. Affect. Disord.* – 2014. – T. 136 – № 3– 443–452c.
63. Zigmund A.S. The hospital anxiety and depression scale. / A. S. Zigmund, R. P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – T. 67 – № 6– 361–70c.
64. Zimmerman M. Screening for Bipolar Disorder: Confusion between Case-Finding and Screening / M. Zimmerman // *Psychother. Psychosom.* – 2014. – T. 83 – № 5– 259–262c.